

研究目的

本欄には、研究の全体構想及びその中で本研究の具体的な目的について、冒頭にその概要を簡潔にまとめて記述した上で、適宜文献を引用しつつ記述し、特に次の点については、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。

- ① 研究の学術的背景（本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ、応募者のこれまでの研究成果を踏まえ着想に至った経緯、これまでの研究成果を発展させる場合にはその内容等）
- ② 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか
- ③ 当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

研究目的（概要）※ 当該研究計画の目的について、簡潔にまとめて記述してください。

本研究は、日本救急医学会学会主導研究「救急医療領域における生体侵襲と生体反応の病態解明とその臨床応用に関する多施設共同研究：重症敗血症」と連動して実施し、肺炎球菌、レンサ球菌属、市中感染型メチシリン耐性株（MRSA）を含む黄色ブドウ球菌を対象とし、その菌株を収集し解析することによって、これらの菌による重症感染症を基礎と臨床の両面から解析すると同時に重症化に関わる患者要因と菌要因を明らかにし、その成果を診療に反映させることを目的とする。特に、症例から分離される菌株を全国から集積し分子疫学的に解析することで菌要因を重点的に解明し、患者要因、抗菌薬との関連から対象菌感染症への診療指針を確立することを目的とする。

① 研究の学術的背景

A群溶血性レンサ球菌(GAS)感染症は五類感染症に指定され、市中における劇症型感染症としてよく知られる。また、従来新生児感染症においてのみ注視されていたB群溶血性レンサ球菌(GBS)は、免疫不全患者や高齢者の感染症の原因菌としても無視できなくなってきた。近年さらに、病原性に乏しいとされてきたC群、G群レンサ球菌(*S. dysgalactiae* subsp. *equisimilis*: SDSE)による劇症例や侵襲性感染症例が壮年期以上の基礎疾患を有する例で急速に増加している。同様に、肺炎の主たる原因菌である肺炎球菌においても劇症例の報告が後を絶たず、加えてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）、特に市中感染型による重症感染症の報告が我が国でも増加している。これらの菌による侵襲性感染症の致命率は15-50%と著しく高く、しかもこれらの菌はインフルエンザウィルス罹患時における続発感染症の原因としても最も重要な菌でもある。

研究分担者である生方が統括し、藤島と一二三が参加した厚生労働省班研究「新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と、診断・治療法に関する研究」、「重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析その診断・治療に関する研究」において、全国の病院検査部門を通じた菌株収集と菌体の分子疫学・耐性遺伝子解析、併せて簡単な臨床データの収集と対比を行った。その結果、病態の重症化には、菌の性状、特にレンサ球菌のMタンパク型（*S. pyogenes*ではemm1型）、肺炎球菌の莢膜抗原型が深く関与していることを示した。加えて、患者の基礎疾患、感染巣も予後に大きく影響し、レンサ球菌感染症では、重症例の約75%がさまざまな基礎疾患を抱えた成人層であること、肺炎球菌感染症では壮年期以降の年齢層で予後不良例(死亡率20%、後遺症残存率8%)の多いことを明らかにした。

このような現状から、本研究ではレンサ球菌・肺炎球菌・MRSAによる重症敗血症に焦点をあて、i)菌株の収集と分子疫学解析、ii)日本救急医学会多施設共同研究特別委員会研究と連動した患者の臨床情報収集を行うことで、対象感染症の重症化・予後規定因子の解明を目指す。

本研究の成果は、我が国における主に市中型の劇症型、侵襲性のレンサ球菌・肺炎球菌・MRSA感染症の実態を明らかにでき、市中型重症感染症の予防と治療への貢献が期待される。

研究目的(つづき)

② 研究期間内に何をどこまで明らかにしようとするのか

劇症、侵襲性のレンサ球菌・肺炎球菌・MRSA感染症の本邦における疫学的検討、および病態生理の解明とこれに基づく新規の予防法、治療法の開発。

③当該分野における本研究の学術的な特色・独創的な点及び予想される結果と意義

1) 学術的特色・独創性

すでに述べた研究分担者である生方が統括し、藤島と一二三が参加した厚生労働省班研究「新規に発生しているレンサ球菌による劇症型感染症の臨床的・細菌学的解析と、診断・治療法に関する研究」、「重症型のレンサ球菌・肺炎球菌感染症に対するサーベイランスの構築と病因解析その診断・治療に関する研究」の解析において、重症・劇症感染症患者は主に救命救急センター、三次救急医療施設に搬送され、治療を受けていることから、これらの医療機関を中心とした詳細な臨床データと菌体解析を統合した臨床研究の必要性が強く認識された。

しかし、生方等の先行研究は、詳細な細菌学的検討に臨床の極めて限定された検査(WBC/CRP)情報のみが加味されたものであり、本来の研究目的である1) 宿主、2) 治療、3) 細菌の三つを組み合わせた検討は施行されていない。本研究は対象感染症患者(レンサ球菌・肺炎球菌・MRSAによる重症敗血症)の受診頻度が高い三次救急医療施設における我が国初の多施設共同研究であり、宿主・治療・細菌の関連を詳細に観察し科学的結果を出すことが可能である。この点が生方等の研究と大きく異なる本研究の学術的特色であり、かつ独創的な点である。

2) 予想される結果と意義

本研究で得られる成果が、本邦の救急医療と救急医学の発展に大きく寄与することは疑いがなく、本研究の重要な意義と確信される。今回の三次救急医療施設を中心とした多施設共同研究により、詳細な臨床情報と菌株の分子疫学的解析を同時に行うことで、病態の重症化要因を解明できれば、これまで特異的な治療法がほとんどなかったこれらの重症感染症に対する予防、治療法の解明にも貢献できると思われる。

研究計画・方法

本欄には、研究目的を達成するための具体的な研究計画・方法について、冒頭にその概要を簡潔にまとめて記述した上で、初回年度の計画とそれ以降の計画に分けて、適宜文献を引用しつつ、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。ここでは、研究が当初計画どおりに進まない時の対応など、多方面からの検討状況について述べるとともに、研究計画を遂行するための研究体制について、研究分担者とともに研究計画である場合は、研究代表者、研究分担者の具体的な役割（図表を用いる等）、学術的観点からの研究組織の必要性・妥当性及び研究目的との関連性についても述べてください。また、研究体制の全体像を明らかにするため研究者および研究組織の概要についても記述してください。

研究計画・方法（概要）※ 研究目的を達成するための研究計画・方法について、簡潔にまとめて記述してください。

本研究は、日本救急医学会学会主導研究「救急医療領域における生体侵襲と生体反応の病態解明とその臨床応用に関する多施設共同研究：重症敗血症」と連動して実施する。レンサ球菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌が検出された患者に関し、菌株を慶應義塾大学医学部感染症学教室にて分子疫学的に解析し、病態との関連を患者因子および細菌特性の両面から解明する。

すでに申請承認された重症敗血症研究には、菌株収集項目が含まれておらずこの件は倫理委員会未申請である。特別委員会は倫理面で本件追加解析に関する倫理審査が再度必要と考え、今回別途申請するに至った。

① 研究計画

2015年1月～2015年5月

- ・日本救急医学会学会主導研究評価特別委員会の審査・承認、日本救急医学会代表理事および理事会承認。
- ・日本救急医学会多施設試験特別委員会で試験方法検討。多施設共同前向き試験参加施設公募。
- ・同上特別委員会委員施設倫理委員会審議・承諾。参加施設倫理委員会審議・承諾。
- ・UMIN Web-based の入力シート作成、試験運用、本番系作動確認。

2015年6月～2018年12月

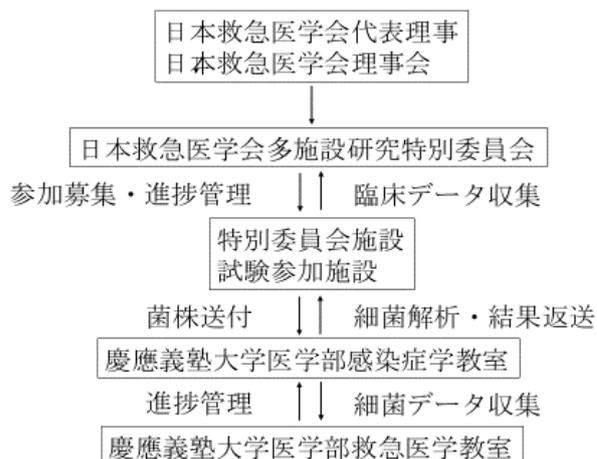
- ・症例登録、登録データ確認・解析、日本救急医学会発表。論文公表準備。

2019年

- ・英文論文投稿、公表。

② 研究組織

1) 概観



2) 役割分担

藤島・一二三：研究総括；丸藤：学会主導研究全体統括；小倉：敗血症研究統括；齋藤・阿部・白石：試験方法・統計解析；久志本・真弓・荒木・池田・射場・上山・岡本・小谷・阪本・椎野・白井・白石・田熊・武山・樽井・鶴田・中田・藤見・増野・三木・山下：敗血症研究分担；岩田・生方：細菌解析；堀・佐々木：細菌解析進捗管理・細菌データ収集

本研究は、日本救急医学会多施設共同特別委員会と慶應義塾大学医学部感染症学教室、同救急医学教室との共同研究である。特別委員会委員施設および公募した試験参加施設がデータ収集を実施し、その結果は特別委員会が管理・保管し解析を行った上で公表する。

研究計画・方法（つづき）

③ 研究方法

1) 研究の種類・デザイン

前向き観察研究

2) 対象患者

レンサ球菌、肺炎球菌、黄色ブドウ球菌が分離された重症敗血症患者

3) 観察の対象となる診療内容

選択された患者の重症敗血症診療および関連する救急集中治療内容全般を観察し、併せて分離された細菌株を分子疫学的に解析する。

(3) 観察および検査項目とその実施方法

以下の項目について、観察および検査を実施し、そのデータを本研究に利用する。これらはすべて日常診療で実施される項目であり、その頻度も日常診療と同等である。

① 患者基本情報：年齢、性別、身長、体重、体温、共存症、28日・病院転帰等

② 疾患情報：既往歴、疾患名、手術名、治療内容、輸血量等

③ 血液検査結果：生化学検査、肝腎機能、血液・電解質、凝固線溶系、血液ガス所見等

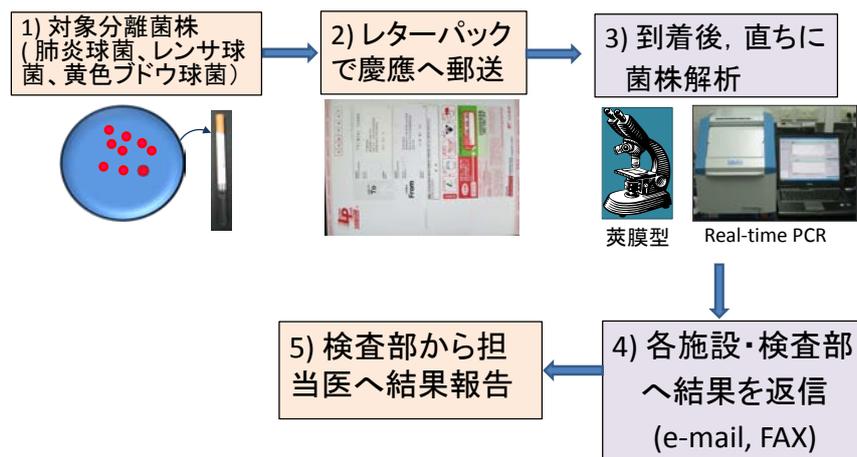
④ 感染情報：感染巣、細菌培養、使用抗菌薬情報

⑤ 画像検査所見：CT、MRI、各種エコー、単純X線写真等

⑥ 重症度評価所見：APACHEII, SOFA, SIRS, DIC スコア等

⑦ 血液、推定感染巣から分離された細菌：それぞれの参加医療機関の検査室において、対象症例から分離された菌の残り検体(菌株)の送付を受ける。参加医療機関からの菌株は、「内国郵便約款(平成21年改訂)」と、WHOの「感染性物質輸送規則に関するガイダンス 2011-2012版」に則り、カテゴリーBの「UN3373」の基準に従い、所定の容器に入れ、レターパックを用いて慶應義塾大学医学部感染症学教室(総合医科学研究棟 2N2)に送付する。同研究室では、P2 実験室(承認取得済み)において分子疫学的解析を行う。

分離菌株送付・解析データ返信の手順



解析結果の問い合わせ先：慶應義塾大学医学部感染症学教室

TEL: 03-5315-4350(直) E-mail: sp-ipd@med.keio.ac.jp

研究計画・方法（つづき）

* 観察および検査スケジュール表

期間	観察前	観察期間（入院中）				
		Day1	Day4	Day28	退院	
情報公開	○					
患者背景/基本 情報/疾患情報		○				
血液/感染/画像		○				
重症度評価		○	○			
転帰				○	○	
菌株採取・送付		← ○ →				
有害事象		← ○ →				

(4) 目標症例数とその設定根拠

疫学研究のため多数症例を集積する。前回の日本救急医学会第一次 Sepsis Registry では、参加 29 施設から約 40 症例を集積し得た。今回、参加施設を特別委員会施設以外にも広げ、参加施設 50 施設、各施設年間収集症例を 4 例と推定、200 症例を目標とする。

今回の研究計画を実施するに当たっての準備状況及び研究成果を社会・国民に発信する方法

本欄には、次の点について、焦点を絞り、具体的かつ明確に記述してください。

- ① 本研究を実施するために使用する研究施設・設備・研究資料等、現在の研究環境の状況
- ② 研究分担者がいる場合には、その者との連絡調整の状況など、研究着手に向けての状況
- ③ 本研究の研究成果を社会・国民に発信する方法等

① 本研究を実施するために使用する研究施設・設備・研究資料等、現在の研究環境の状況

研究分担者の生方は厚生労働省班研究「劇症型レンサ球菌および肺炎球菌感染症サーベイランスの構築と病因解析，その診断・治療への応用（22181401）」の研究代表者を務めるなど、今回対象とする全ての菌株の解析法を熟知している。さらに、慶應義塾大学医学部感染症学教室は、これら菌の解析機器を設置済みであり、現在肺炎球菌の多施設共同研究に参画し、菌株を全国から収集し、その分子疫学的解析を担っている。

② 研究分担者がいる場合には、その者との連絡調整の状況など、研究着手に向けての状況

多施設共同研究特別委員会の研究分担者とは頻回の会議を開催し、また慶應義塾大学医学部の研究分担者とは適宜連絡を取り合い、調整を行っている。

④ 本研究の研究成果を社会・国民に発信する方法等

日本救急医学会学術総会、その他の欧米救急医学・集中治療医学会、感染症学会で公表する。海外英文雑誌に投稿・掲載して公表する。

研究業績

本欄には、研究代表者及び研究分担者が最近5カ年間に発表した論文、著書、産業財産権、招待講演のうち重要なものを選定し、現在から順に発表年次を過去にさかのぼり、発表年（暦年）毎に線を引いて区別（線は移動可）し、通し番号を付して記入してください。なお、学術誌へ投稿中の論文を記入する場合は、掲載が決定しているものに限ります。

<p>発表年</p> <p>研究代表者・分担者氏名</p>	<p>発表論文名・著書名 等</p> <p>(例えば発表論文の場合、論文名、著者名、掲載誌名、査読の有無、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)について記入してください。)</p> <p>(以上の各項目が記載されていれば、項目の順序を入れ替えても可。著者名が多数にわたる場合は、<u>主な著者を数名記入し以下を省略(省略する場合、その員数と、掲載されている順番を○番目と記入)しても可。なお、研究代表者には二重下線、研究分担者には一重下線を付してください。</u>)</p>
<p>2014年</p> <p>丸藤 哲 齋藤 大蔵 藤島 清太郎 小倉 裕司</p> <p>生方公子 岩田 敏</p>	<p>「救急医療領域における生体侵襲と生体反応の病態解明とその臨床応用に関する多施設共同研究」研究代表者・分担者は、同研究計画書を参照。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wajima T, <u>Ubukata K</u>, et al. Prevalence of macrolide resistance among group a streptococci isolated from pharyngotonsillitis. Microbial drug resistance. 2014 Oct;20(5):431-5. 2. Piao Z, <u>Ubukata K</u>, et al. Protective properties of a fusion pneumococcal surface protein A (PspA) vaccine against pneumococcal challenge by five different PspA clades in mice. Vaccine. 2014 Sep 29;32(43):5607-13. 3. Morozumi M, <u>Ubukata K</u>, <u>Iwata S</u>, et al. Associations between capsular serotype, multilocus sequence type, and macrolide resistance in Streptococcus agalactiae isolates from Japanese infants with invasive infections. Epidemiology and infection. 2014 Apr;142(4):812-9. 4. Morozumi M, <u>Ubukata K</u>, <u>Iwata S</u>, et al. Direct identification of Streptococcus agalactiae and capsular type by real-time PCR in vaginal swabs from pregnant women. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2014 Oct 4. 5. Hanada S, <u>Ubukata K</u>, et al. Community-acquired pneumonia caused by macrolide-resistant Mycoplasma pneumoniae in adults. Internal medicine. 2014;53(15):1675-8. 6. Chiba N, <u>Ubukata K</u>, <u>Iwata S</u>, et al. Changes in capsule and drug resistance of Pneumococci after introduction of PCV7, Japan, 2010-2013. Emerging infectious diseases. 2014 Jul;20(7):1132-9.
<p>2013年</p> <p>丸藤 哲 齋藤 大蔵 藤島 清太郎 小倉 裕司</p> <p>生方公子 岩田 敏 一二三 亨</p>	<p>多施設共同研究研究代表者・分担者は、同研究計画書を参照</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Watanabe S, <u>Ubukata K</u>, et al. Concomitant regulation of host tissue-destroying virulence factors and carbohydrate metabolism during invasive diseases induced by group g streptococci. The Journal of infectious diseases. 2013 Nov 1;208(9):1482-93. 2. Wajima T, <u>Ubukata K</u>, <u>Iwata S</u>, et al. Associations of macrolide and fluoroquinolone resistance with molecular typing in Streptococcus pyogenes from invasive infections, 2010-2012. International journal of antimicrobial agents. 2013 Nov;42(5):447-9. 3. Takei T, <u>Ubukata K</u>, <u>Iwata S</u>, et al. Clinical features of Mycoplasma pneumoniae infections in the 2010 epidemic season: report of two cases with unusual presentations. Pediatrics and neonatology. 2013 Dec;54(6):402-5. 4. Takei T, <u>Ubukata K</u>, <u>Iwata S</u>, et al. Late-onset invasive group B Streptococcal infection with serotype VIII in a neonate having congenital biliary atresia. Pediatrics and neonatology. 2013 Feb;54(1):63-6. 5. Morozumi M, <u>Ubukata K</u>, <u>Iwata S</u>, et al. Antibiotic susceptibility in relation to genotype of Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, and Mycoplasma pneumoniae responsible for community-acquired pneumonia in children. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2013 Jun;19(3):432-40. 6. Chiba N, <u>Ubukata K</u>, <u>Iwata S</u>, et al. Rapid decrease of 7-valent conjugate vaccine coverage for invasive pneumococcal diseases in pediatric patients in Japan. Microbial drug resistance. 2013 Aug;19(4):308-15. 7. <u>Hifumi T</u>, Fujishima S, et al. Fatal overwhelming postsplenectomy infection caused by Streptococcus pneumoniae in mothers within 1 year after delivery: case report. Journal of infection and chemotherapy 2013 Dec;19(6):1202-5.

研究業績 (つづき)

<p>2012 年 丸藤 哲 齋藤 大蔵 藤島 清太郎 小倉 裕司</p> <p>生方公子 岩田 敏</p>	<p>多施設共同研究研究代表者・分担者は、同研究計画書を参照</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Takanohashi T, <u>Ubukata K</u>, et al. Contribution of organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 and OATP1B3 to hepatic uptake of nateglinide, and the prediction of drug-drug interactions via these transporters. <i>The Journal of pharmacy and pharmacology</i>. 2012 Feb;64(2):199-206. 2. Takanohashi T, <u>Ubukata K</u>, et al. Comparison of the rapidity of onset of the therapeutic effect between nateglinide and mitiglinide by PK/PD analysis in rats. <i>European journal of drug metabolism and pharmacokinetics</i>. 2012 Mar;37(1):9-15. 3. Okumura K, <u>Ubukata K</u>, et al. Evolutionary paths of streptococcal and staphylococcal superantigens. <i>BMC genomics</i>. 2012;13:404. 4. Okada T, <u>Ubukata K</u>, <u>Iwata S</u>, et al. Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide-resistant <i>Mycoplasma pneumoniae</i> infection in a 2011 outbreak among Japanese children. <i>Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America</i>. 2012 Dec;55(12):1642-9. 5. Okada T, <u>Ubukata K</u>, <u>Iwata S</u>, et al. A practical approach estimating etiologic agents using real-time PCR in pediatric inpatients with community-acquired pneumonia. <i>Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy</i>. 2012 Dec;18(6):832-40. 6. Chiba N, <u>Ubukata K</u>. Application of the real-time PCR method for genotypic identification of beta-lactam resistance in isolates from invasive pneumococcal diseases. <i>Microbial drug resistance</i>. 2012 Apr;18(2):149-56.
<p>2011 年 丸藤 哲 齋藤 大蔵 藤島 清太郎 小倉 裕司</p> <p>生方公子 岩田 敏</p>	<p>多施設共同研究研究代表者・分担者は、同研究計画書を参照</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Takahashi T, <u>Ubukata K</u>, et al. Invasive infection caused by <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i>: characteristics of strains and clinical features. <i>Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy</i>. 2011 Feb;17(1):1-10. 2. Shimomura Y, <u>Ubukata K</u>, et al. Complete genome sequencing and analysis of a Lancefield group G <i>Streptococcus dysgalactiae</i> subsp. <i>equisimilis</i> strain causing streptococcal toxic shock syndrome (STSS). <i>BMC genomics</i>. 2011;12:17. 3. Sakai F, <u>Ubukata K</u>, et al. Molecular epidemiologic characteristics of <i>Streptococcus pneumoniae</i> isolates from children with meningitis in Japan from 2007 through 2009. <i>Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy</i>. 2011 Jun;17(3):334-40. 4. Rakov AV, <u>Ubukata K</u>, et al. Population structure of hyperinvasive serotype 12F, clonal complex 218 <i>Streptococcus pneumoniae</i> revealed by multilocus <i>boxB</i> sequence typing. <i>Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases</i>. 2011 Dec;11(8):1929-39. 5. Otabe A, <u>Ubukata K</u>, et al. Advantame--an overview of the toxicity data. <i>Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association</i>. 2011 Nov;49 Suppl 1:S2-7. 6. Kishii K, <u>Ubukata K</u>, et al. Direct detection by real-time PCR of <i>ftsI</i> gene mutations affecting MICs of beta-lactam agents for <i>Haemophilus influenzae</i> isolates from meningitis. <i>Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy</i>. 2011 Oct;17(5):671-7. 7. Hasegawa M, <u>Ubukata K</u>, <u>Iwata S</u>, et al. Pandemic (H1N1) 2009-associated pneumonia in children, Japan. <i>Emerging infectious diseases</i>. 2011 Feb;17(2):279-82.

研究業績 (つづき)

2010 年
丸藤 哲
齋藤 大蔵
藤島 清太郎
小倉 裕司

生方公子
岩田 敏

多施設共同研究研究代表者・分担者は、同研究計画書を参照

1. Yoshino M, Ubukata K, et al. Nonhemolytic Streptococcus pyogenes isolates that lack large regions of the sag operon mediating streptolysin S production. Journal of clinical microbiology. 2010 Feb;48(2):635-8.
2. Takahashi T, Ubukata K, et al. Clinical aspects of invasive infections with Streptococcus dysgalactiae ssp. equisimilis in Japan: differences with respect to Streptococcus pyogenes and Streptococcus agalactiae infections. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2010 Aug;16(8):1097-103.
3. Takahashi T, Ubukata K, et al. Clinical aspects of invasive infection with Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis in elderly patients. Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy. 2010 Feb;16(1):68-71.
4. Sunaoshi K, Ubukata K, et al. Molecular emm genotyping and antibiotic susceptibility of Streptococcus dysgalactiae subsp. equisimilis isolated from invasive and non-invasive infections. Journal of medical microbiology. 2010 Jan;59(Pt 1):82-8.
5. Shirai Y, Ubukata K, et al. Studies of the toxicological potential of capsinoids, XII: pharmacokinetic study of capsinoid-containing CH-19 Sweet extract in rats. International journal of toxicology. 2010 Mar;29(2 Suppl):15S-21S.
6. Chiba N, Ubukata K, et al. Serotype and antibiotic resistance of isolates from patients with invasive pneumococcal disease in Japan. Epidemiology and infection. 2010 Jan;138(1):61-8.
7. Shinjoh M, Iwata S, et al. Klebsiella oxytoca-positive, penicillin-associated hemorrhagic enterocolitis in children. Pediatrics international : official journal of the Japan Pediatric Society. 2010 Feb;52(1):132-3.

多施設共同研究特別委員会コアメンバーの業績を記述し、他の委員業績は省略した。

これまでに受けた研究費とその成果等

本欄には、研究代表者及び研究分担者がこれまでに受けた研究費（科研費、所属研究機関より措置された研究費、府省・地方公共団体・研究助成法人・民間企業等からの研究費等。なお、現在受けている研究費も含む。）による研究成果等のうち重要なものを選定し次の点に留意し記述してください。

- ① それぞれの研究費毎に、研究種目名（科研費以外の研究費については資金制度名）、期間（年度）、研究課題名、研究代表者又は研究分担者の別、研究経費（直接経費）を記入の上、研究成果及び結果を簡潔に記述してください。
- ③ 科研費とそれ以外の研究費は線を引いて区別して記述してください。

日本救急医学会学会主導研究「救急医療領域における生体侵襲と生体反応の病態解明とその臨床応用に関する多施設共同研究：」研究代表者：丸藤哲、研究分担者：齋藤大蔵・藤島清太郎・小倉裕司については、同研究計画書を参照。

生方公子（研究分担者）

1. 厚生労働科学研究補助金 平成22～24年度 「劇症型レンサ球菌および肺炎球菌感染症サーベイランスの構築と病因解析，その診断・治療への応用」 研究代表者 31,378,000円

全国343 医療機関の協力により、2012 年4 月から2013 年1 月末日にかけ分離された市中発症の侵襲性感染症(IPD)由来の肺炎球菌が280 株収集された。小児由来が133株，成人由来が147 株であった。IPD の疾患の内訳は，小児では敗血症・菌血症が多く，成人では肺炎が多かった。全体としては，肺炎，敗血症・菌血症，化膿性髄膜炎がIPDの3 大疾患であった。β-ラクタム系薬に対する耐性化は，小児ではgPISP(*pbp2x*)が34.6%，gPRSP が27.8%，gPSSP が21.8%であった。成人ではgPISP(*pbp2x*)が43.5%，gPRSP が21.1%，gPSSP が17.0%であった。マクロライド系薬耐性は，小児と成人ともに90%を占めていた。キノロン系薬高度耐性株(LVFX: 8μg/mL)は認めなかった。

成人由来株ではムコイドタイプの3 型が依然として最も多く，次に14 型，22F 型，6C型，10A 型の順であった。PPV23 のカバー率は72.1%と前年に比べ10%低下していた。

MLST 解析により世界の菌株と比較すると，増加している非ワクチンタイプの肺炎球菌は米国や東南アジア等海外から日本に持ち込まれた株と推察された。

小児に対する公費助成によるPCV7 の接種化に伴い，肺炎球菌に菌交代が生じており，今後どのように莢膜型が変化していくのか，抗体保有状況と相まって全国規模での正確なサーベイランスが引き続き必要であると結論された。

2. A 群，C 群，G 群溶血性レンサ球菌(GASとSDSE)の疫学解析

1) GAS とSDSE

2012 年4 月から2013 年2 月末日までに，侵襲性感染症由来A 群レンサ球菌(GAS)およびC 群，G 群レンサ球菌(SDSE)がそれぞれ91 株と184 株が収集された。分子疫学解析による菌の*emm* 型は，GAS では*emm1*型が34.4%と最も多く，SDSE は*stG6792* 型が28.8%と優位であった。一昨年度から増加傾向を示しているGASの*emm89* 型株は本年度も*emm1* 型に次いで高頻度に分離されていた。

抗菌薬感受性では，GAS 株には□ラクタム系薬耐性株は認められなかったが，マクロライド系薬に対する耐性株は54.4%と，以前の成績と比較すると有意に増加していた。特に，*emm1*型株の92.2%が*mef(A)*を保持しているマクロライド中等度耐性株であった。キノロン系薬に対する耐性株は軽度耐性が15.2%で，耐性率に変化はなかった。

GAS 症例については発症後の予後に影響するリスクファクターを明らかにするため，臨床検査値と患者背景因子に関するアンケートの質問項目をすべてデータ入力し，i)後遺症を残さずに救命しえた症例とii)発症28 日以内に死亡した例について単変量解析すると同時に，その両群を目的変数として多変量解析を行った。多変量解析ではi)年齢が65 歳以上(オッズ比：2.9)，ii)基礎疾患を有していること(OR:3.6)，iii)疾患がSTSSまたは壊死性筋膜炎であること(OR：3.4)，iv)クレアチンキナーゼ(OR：5.6)と血清クレアチニンの上昇(OR:5.0)，v)白血球(OR:10.0)・血小板数の低下(OR:2.9)がカッコ内に示すOR で予後不良と有意に関係していた。多変量解析結果を元に，予後推定のためのスコアリングモデルを作成した。

SDSE の疫学ならびに薬剤感受性成績は前年度と著しい違いは認めなかったが，予後不良(死亡)例の割合は15%で，GAS に比較するとほぼ半数の割合であった。それらの予後不良例のリスクファクターについても解析した。

GAS とSDSE に関する成績は，これらの菌においても日本には従来認めなかった新たな菌株が海外から持ち込まれ，それらに対する抗体を日本人が保持していないために重症化しやすいことが示唆された。社会環境の変化に対応するためには，今後もこれらの菌の動向を監視するとともに，スコアリングモデルの評価を行う必要があると結論された。

人権の保護及び法令等の遵守への対応

本欄には、研究計画を遂行するにあたって、相手方の同意・協力を必要とする研究、個人情報の取り扱いの配慮を必要とする研究、生命倫理・安全対策に対する取組を必要とする研究など法令等に基づく手続きが必要な研究が含まれている場合に、どのような対策と措置を講じるのか記述してください。

例えば、個人情報を伴うアンケート調査・インタビュー調査、提供を受けた試料の使用、ヒト遺伝子解析研究、組換えDNA実験、動物実験など、研究機関内外の倫理委員会等における承認手続きが必要となる調査・研究・実験などが対象となります。

なお、該当しない場合には、その旨記述してください。

本研究は世界医師会ヘルシンキ宣言を遵守し、文部科学省および厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に基づき試験参加施設倫理委員会の承認を得て実施する。

診療の一環として患者から得た検体から分離した細菌を収集し、研究を行うが、『疫学研究に関する倫理指針』の『Q&A』のQ1-1に明記されているように、旧『疫学研究に関する倫理指針』第3 1 (2) ②「人体から採取された試料を用いない場合」に該当する。従って、新たな『人を対象とする医学系研究に関する倫理指針』においては、第5章 第12 1イ②「人体から採取された試料を用いない場合」が適応となり、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要せず、同指針に準拠し、研究内容を日本救急医学会および研究実施医療施設において情報公開する。

研究経費の妥当性・必要性

本欄には、「研究計画・方法」欄で述べた研究規模、研究体制等を踏まえ、次頁以降に記入する研究経費の妥当性・必要性・積算根拠について記述してください。

本研究では菌体郵送が必要となるが、費用と安全性の面から検討し最適と思われる方法を採用した。本方法を使用した肺炎球菌感染症に関する別の多施設共同研究が進行中であるが、運用上の問題は発生しておらず安全と考えられる。郵送資金は、日本救急医学会学会主導研究「救急医療領域における生体侵襲と生体反応の病態解明とその臨床応用に関する多施設共同研究」に提供された資金を使用する予定である。しかし、同研究は、Sepsis/Trauma/ARDS/Burnで構成され、UMIN Data Base構築、検体採取・測定（外注）を伴う為に予算逼迫の可能性が考慮される。そのため、本研究に必須な菌株の収集用容器および郵送費用について新たに申請した。

菌株解析に関しては、慶應義塾大学医学部感染症学教室内に解析機器は設置済みであるが、研究主体は日本救急医学会であるために解析に伴う消耗品費は学会負担として新たに申請した。

今後、競争的資金獲得を目指し、学会負担を極力軽減するよう努力する予定である。

設備備品費の明細			消耗品費の明細	
年度	品名・仕様 (数量×単価) (設置機関)	金額	品名	金額
2014	該当なし	0	該当なし	0
	計	0	計	0
2015	該当なし	0	菌株解析試薬	300
	計	0	計	300
2016	該当なし	0	菌株解析試薬	300
	計	0	計	300
2017	該当なし	0	菌株解析試薬	300
	計	0	計	300
			総計	900

(金額単位：千円)

旅費等の明細								
年度	国内旅費		外国旅費		人件費・謝金		その他	
	事 項	金額	事 項	金額	事 項	金額	事 項	金額
2014	該当なし	0	該当なし	0	該当なし	0	菌株輸送パック	0
	計	0	計	0	計	0	計	0
2015	該当なし	0	該当なし	0	該当なし	0	菌株輸送パック	200
	計	0	計	0	計	0	計	200
2016	該当なし	0	該当なし	0	該当なし	0	菌株輸送パック	100
	計	0	計	0	計	0	計	100
2017	該当なし	0	該当なし	0	該当なし	0	菌株輸送パック	100
	計	0	計	0	計	0	計	100
2018	該当なし	0	該当なし	0	該当なし	0	該当なし	0
	計	0	計	0	計	0	計	0
							総計	400

研究費の応募・受入等の状況・エフォート（つづき）					
（２）受入予定の研究費					
資金制度・研究費名（研究期間・配分機関等名）	研究課題名（研究代表者氏名）	役割（代表・分担の別）	初年度の研究経費（期間全体の額）	エフォート（%）	研究内容の相違点及び他の研究費に加えて本応募研究課題に応募する理由（科研費の研究代表者の場合は、研究期間全体の受入額を記入すること）
なし					
（３）その他の活動 〔上記の応募中及び受入予定の研究費による研究活動以外の職務として行う研究活動や教育活動等のエフォートを記入してください。〕				95	
合 計 (上記(1)、(2)、(3)のエフォートの合計)				100 (%)	